

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Nyeri adalah perasaan tidak nyaman dan sangat individual yang tidak dapat dirasakan atau dibagi dengan orang lain. Setiap individu akan merasakan reaksi dan persepsi yang berbeda. Nyeri menyangkut dua aspek yaitu psikologis dan fisiologis yang keduanya dipengaruhi faktor-faktor seperti budaya, usia, lingkungan dan sistem pendukung, pengalaman masa lalu, kecemasan dan stress serta efek plasebo (Potter, 2005; Smeltzer dan Barre 2002). Selain itu nyeri merupakan perasaan sensoris dan emosional yang tidak nyaman dan umumnya berhubungan dengan kerusakan jaringan. Rasa nyeri berfungsi sebagai penanda timbulnya gangguan di jaringan, seperti peradangan. Penyebab timbulnya rasa nyeri adalah rangsangan-rangsangan mekanis, kimiawi, dan fisis yang dapat memicu pelepasan zat-zat tertentu yang disebut mediator nyeri. Mediator nyeri antara lain histamin, bradikinin, leukotrien dan prostaglandin (Tan dan Rahardja, 2007).

Analgetika adalah senyawa obat yang dapat menekan fungsi sistem saraf pusat secara selektif untuk mengurangi rasa sakit. Analgesik bekerja dengan meningkatkan nilai ambang persepsi rasa sakit. Berdasarkan mekanisme kerja pada tingkat molekul, analgetika dibagi menjadi dua golongan umum, yaitu analgetika narkotik dan analgetika non narkotik. Analgesik narkotik digunakan untuk mengurangi rasa sakit yang sedang sampai berat, contoh yaitu turunan morfin, turunan meperidin, turunan metadon, dan turunan lain-lain. Sedangkan analgesik non narkotik digunakan untuk menghilangkan rasa nyeri ringan sampai sedang, contoh yaitu analgetika-antipiretika dan anti radang bukan steroid (*Non Steroidal*

Anti Inflammatory Drugs). Berdasarkan struktur kimianya, NSAID dibagi menjadi beberapa kelompok, salah satunya adalah turunan asam salisilat (Purwanto dan Susilowati, 2000).

Asam salisilat merupakan suatu kelompok senyawa obat yang dapat digunakan secara luas dalam pengobatan yang mempunyai efek antara lain analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. Senyawa turunan asam salisilat yang banyak digunakan sebagai analgesik ialah asam asetilsalisilat. Asam asetilsalisilat atau yang lebih dikenal dengan asetosal atau aspirin digunakan sebagai analgesik, antipiretik, dan antirematik. Pemberian aspirin dalam dosis rendah dapat digunakan untuk mencegah serangan jantung dan pengobatan trombotik karena memiliki efek antiplatelet (Purwanto dan Susilowati, 2000).

Asam asetilsalisilat diperoleh dengan mereaksikan asam 2-hidroksi benzoat dengan anhidrida asetat yang menghasilkan asam asetilsalisilat dan asam asetat yang disebut dengan reaksi anhidrida asam. Obat ini dapat digunakan secara peroral pada pengobatan analgetik-antipiretik. Asam asetilsalisilat bekerja dengan menghambat sintesis prostaglandin (PG) dari asam arakhidonat. Prostaglandin jika berada dalam kadar melebihi batas normal dalam aliran darah dapat menyebabkan nyeri, demam dan inflamasi (Forsythe, 1991). Asam asetilsalisilat mempunyai nilai LD₅₀ oral sebesar 250 mg/kg BB pada hewan tikus (Godoy, 2013).

Efek samping yang sering terjadi dan paling berbahaya dalam penggunaan asam asetilsalisilat adalah timbulnya gangguan pada lambung yang tidak dapat ditoleransi walaupun dalam dosis lazim. Perdarahan pada saluran cerna atau gastrointestinal pada bagian atas biasanya berhubungan dengan gastritis erosif. Selain itu dapat mengalami muntah-muntah, tinitus dan gangguan pendengaran dapat berkurang apabila diberikan dosis yang lebih tinggi. Dosis asam asetilsalisilat yang lebih tinggi juga dapat

menyebabkan hiperpnea pada medula oblongata melalui efek secara langsung (Furst and Munster, 2002). Di sisi lain, asetosal memiliki efek samping yang besar. Efek samping dari asetosal yang sering terjadi adalah induksi tukak lambung atau tukak peptik yang kadang-kadang disertai anemia sekunder karena pendarahan pada saluran pencernaan. Dalam beberapa kasus, pemakaian asam asetilsalisilat dikaitkan dengan *Reye's syndrome* yaitu suatu keadaan metabolik yang menyebabkan kerusakan otak dan gagal hati pada anak-anak di bawah umur 16 tahun (BPOM, 2003). Pemberian asam asetilsalisilat harus dihentikan bila ada tanda-tanda ikterus yang dapat menyebabkan nekrosis hati yang fatal, dengan demikian asam asetilsalisilat kontraindikasi untuk diberikan pada penderita penyakit hati kronik (Wilmana, 1997).

Selain itu efek samping dari asetosal yang sering terjadi adalah induksi tukak lambung atau tukak peptik yang kadang-kadang disertai anemia sekunder karena pendarahan pada saluran pencernaan. Selain itu asetosal juga dapat menimbulkan efek samping yaitu dapat mengiritasi lambung. Iritasi lambung yang akut kemungkinan berhubungan dengan gugus karboksilat yang bersifat asam sedangkan iritasi kronik kemungkinan disebabkan oleh penghambatan pembentukan prostaglandin E1 dan E2, yaitu suatu senyawa yang dapat meningkatkan vasodilatasi mukosa lambung (Purwanto dan Susilowati, 2000).

Untuk mengurangi sifat keasaman dari obat asetosal perlu dicarikan turunan asetosal yang lebih baik yaitu dengan mengganti gugus asetil dengan gugus benzoil, karena gugus benzoil lebih besar dari gugus asetil sehingga akan menurunkan kemampuan ionisasi dan tingkat keasaman. Di samping itu gugus benzoil lebih lipofil sehingga kemampuan untuk menembus membran meningkat dan keasaman menurun. Salah satu strategi yang penting untuk digunakan dalam pengembangan obat baru

adalah dengan cara membuat turunan - turunan yang sudah diketahui aktivitasnya, kemudian menguji aktivitas turunan-turunan tersebut (Siswandono dan Soekardjo, 2002).

Efek sterik berperan penting dalam keserasian dan interaksi obat dengan reseptor yang berkaitan dengan nilai sterik. Efek sterik besar pengaruhnya karena semakin kecil halangan ruang dari suatu senyawa maka akan semakin mudah obat untuk berikatan dengan reseptor. Senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat memiliki nilai sterik yang lebih besar dibandingkan dengan asetosal, sehingga senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat lebih bersifat kurang toksik dibandingkan dengan asetosal (Dewi, 2012).

Pengaruh efek sterik sangat besar terhadap obat dikarenakan semakin kecil halangan ruang dari suatu senyawa maka semakin mudah obat untuk berikatan dengan reseptor. Nilai sterik dari senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat lebih besar dari asam asetilsalisilat, sehingga senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat lebih bersifat kurang toksik dibandingkan dengan asam asetilsalisilat (Dewi, 2012).

Mengingat efek samping dari obat asetosal yang besar, maka perlu dilakukan pengembangan obat baru dengan efek samping seminimal mungkin dan efek terapi yang maksimal. Pada penelitian sebelumnya, dilakukan sintesis senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat yang potensial sebagai obat analgesik yaitu dengan mereaksikan asam salisilat dengan 4-klorometilbenzoi klorida melalui reaksi asilasi menggunakan metode Schotten-Bauman dengan penambahan piridin untuk menetralkan asam klorida. Didapatkan hasil harga *Effective Dose* 50 atau ED₅₀ senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat sebesar 11,31 mg/kgBB, sedangkan harga ED₅₀ senyawa asam asetilsalisilat sebesar 20,83 mg/kgBB (Raniya, 2009). Hal ini menunjukkan bahwa aktivitas analgesik senyawa

asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat lebih tinggi daripada aktivitas analgesik senyawa asam asetilsalisilat.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Soekardjo dkk. (2009) didapatkan bahwa senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat memiliki nilai *Lethal Dose 50* atau LD₅₀ 2000mg/kgBB. Pada penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat memiliki aktivitas analgesik yang lebih tinggi dan toksisitas yang lebih rendah bila dibandingkan dengan asam asetilsalisilat.

Untuk memperoleh obat analgesik baru yang aman digunakan namun tidak toksik dan potensial dari senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat sebagai pengganti asetosal maka perlu dilakukan penelitian ke tahap selanjutnya yaitu uji toksisitas akut terhadap efek ulserogenik. Pada penelitian untuk toksisitas akut digunakan metode menurut *Organization for Economic Cooperation and Development* 407 atau OECD 407 (OECD, 1995). Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan hewan dengan spesies yang lebih tinggi dari penelitian sebelumnya yaitu tikus putih jantan dan betina sebagai hewan percobaan. Diharapkan melalui penelitian ini dapat diketahui efek samping dari pemakaian senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat dalam jangka waktu yang lama dengan harapan memperoleh data toksisitas senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat terhadap efek ulserogenik secara makroskopis dan mikroskopis lambung tikus wistar dan upaya pengembangan obat analgesik baru dengan efek samping yang minimal dan efek terapi yang lebih baik serta tidak toksik bila dibandingkan dengan senyawa asam asetilsalisilat.

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1. Apakah ada pengaruh pemberian senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat terhadap tingkat keparahan efek ulserogenik secara makroskopis lambung tikus wistar?
- 1.2.2. Apakah ada pengaruh pemberian senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat terhadap tingkat keparahan efek ulserogenik secara mikroskopis lambung tikus wistar?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Untuk mengetahui pengaruh pemberian senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat terhadap tingkat keparahan efek ulserogenik secara makroskopis lambung tikus wistar.
- 1.3.2 Untuk mengetahui pengaruh pemberian senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat terhadap tingkat keparahan efek ulserogenik secara mikroskopis lambung tikus wistar.

1.4 Hipotesis Penelitian

- 1.4.1 Terjadi penurunan tingkat keparahan efek ulserogenik lambung tikus wistar secara makroskopis pada pemberian senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat.
- 1.4.2 Terjadi penurunan tingkat keparahan efek ulserogenik lambung tikus wistar secara mikroskopis pada pemberian senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai pelengkap data dalam mengembangkan senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat sebagai obat analgesik baru pengganti

senyawa turunan salisilat dengan aktivitas analgesik yang besar dan efek samping yang minimal setelah melalui beberapa pengujian lebih lanjut yaitu uji praklinik dan klinik.